http://eoftalmo.org.br

REVISÃO NARRATIVA DE LITERATURA

Doença de gaucher: revisão sistêmica e oftalmológica

Gaucher disease: a systemic and ophthalmological review

Enfermedad de gaucher: revisión sistémica y oftalmológica

Alexis Galeno Matos: Hospital de Olhos Leiria de Andrade, Fortaleza, CE.
Rigoberto Gadelha Chaves: Universidade de Fortaleza, Fortaleza, CE.
Marília de Freitas Chaves: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP.
Renata Girão Cavalcante: Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP.

RESUMO
A doença de Gaucher DG é autossômica recessiva decorrente da deficiência da enzima beta-glucosidase ácida causada por mutações no gene 1q21, promovendo o acúmulo de glucosilceramida na células do sistema reticuloendotelial. As principais manifestações clínicas da DG são anemia, trombocitopenia, hepatoesplenomegalia, alterações ósseas e manifestações neurológicas, que são relacionadas aos macrófagos carregados de gorduras não metabolizadas. As principais apresentações clínicas são doença não-neuronopática (DG1), neuronopática aguda (DG2) e neuronopática subaguda (DG3). Outros órgãos, como pulmões, rins e olhos, podem ser acometidos. Importantes alterações oculares e distúrbios oculomotores podem ocorrer na DG. O tratamento da DG é clínico e deve ser realizado por toda vida. Embora o sucesso do tratamento das manifestações oculares ainda seja questionável, a avaliação oftalmológica é de grande importância no seguimento dos pacientes com DG.

Palavras-chave: Doença de Gaucher, Glucosilceramida, Macrófagos.

ABSTRACT
Gaucher disease(GD) is autosomal recessive due to the deficiency of the acid beta glucosidase enzyme caused by mutations in the 1q21 gene, promoting the accumulation of glucosylceramide in cells of the reticuloendothelial system. The main clinical manifestations of the DG are anemia, thrombocytopenia, hepatosplenomegaly, bone alterations and neurological manifestations and they are related to macrophages loaded with non-metabolized fats. The main clinical presentations are non-neuronopathic (DG1), acute neuronopathic (DG2) and subacute neuronopathic (DG3). Other organs, such as the lungs, kidneys and eyes, may be affected. Significant ocular alterations and oculomotor disorders may occur in DG. The treatment of DG is clinical and must be carried out during the life. Although the success of treatment of ocular manifestations is still questionable, ophthalmologic assessment is of great importance for the follow-up of patients with DG.

Keywords: Gaucher Disease, Glucosylceramide, Macrophages.

RESUMEN
La enfermedad de Gaucher (EG) es autosómica recesiva consecuente de la deficiencia de la enzima beta-glucosidase ácida causada por mutaciones en el gene 1q21, promoviendo el acúmulo de glucosilceramida en la células del sistema reticuloendotelial. Las principales manifestaciones clínicas de la EG son anemia, trombocitopenia, hepatoesplenomegalia, alteraciones óseas y manifestaciones neurológicas, las cuales están relacionadas a los macrófagos cargados de grasas no metabolizadas. Las principales presentaciones clínicas son enfermedad no neuronopática (EG1), neuronopática aguda (EG2) y neuronopática subaguda (EG3). Otros órganos, como pulmones, riñones y ojos, pueden ser acometidos. Importantes alteraciones oculares y disturbios oculomotores pueden ocurrir en la EG. El tratamiento de la EG es clínico y debe realizarse de manera vitalicia. Aunque el éxito del tratamiento de las manifestaciones oculares aún sea cuestionable, la evaluación oftalmológica es de grande importancia en el seguimiento de los pacientes con EG.

Palabras Clave: Enfermedad de Gaucher; Glucosilceramida; Macrófagos.

Fonte de financiamento: declaram não haver.
Parecer CEP: não aplicável.
Conflito de interesses: declaram não haver.
Recebido em: 12/04/2018
Aceito em: 07/06/2018
Autor correspondente: Alexis G. Matos, M.D. Hospital de Olhos Leiria de Andrade. Rua Rocha Lima, 1140 - CEP 60.135-000 - Fortaleza, CE, Brasil. Fone: +55.85. 3266-5511 Cel: +55.85.99685-2005. E-mail: alexisgaleno@gmail.com

Como citar: Matos AG; Chaves RG; Chaves MF; Cavalcante RG. Doença de Gaucher: Revisão sistêmica e oftalmológica.
eOftalmo. 2018: 4(2): 43-50.
http://dx.doi.org/10.17545/eoftalmo/2018.0008

A Doença de Gaucher (DG, OMIM #230800, ORPHA355) é uma enfermidade genética rara, causada por mutações no gene GBA1 (GBA; 606463), localizado no cromossomo 1 (1q21)[1] que provoca nos lisossomos a redução acentuada da atividade da enzima glucocerebrosidase (GCase, também designada por glucosilceramidase ou β-glicosidase ácida, EC: 4.2.1.25). A GCase hidrolisa a glucosilceramida (GlcCer) proveniente da decomposição da membrana de hemácias e leucócitos, em ceramida e glicose e sua deficiência conduz, portanto, ao acúmulo de glucocerebrosídeo nos tecidos, em especial nas células do sistema retículo-endotelial.[2]

EPIDEMIOLOGIA

Os dados de incidência de nascimentos e de prevalência da DG na população geral disponíveis em vários países variam de 0,39 a 5,80 por 100.000 e 1,33 a 1,75 por 100.000, respectivamente.[3] A transmissão hereditária autossômica recessiva da DG permite inferir que a consanguinidade nos matrimônios e o efeito fundador de determinadas mutações em populações específicas podem levar a manifestações fenotípicas de genes recessivos ao longo de muitas gerações, como verificado em Tabuleiro do Norte, Ceará, onde a prevalência da enfermidade fica em torno de 1: 4000 habitantes[4].

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da DG estão relacionadas com ações diferenciadas de dois tipos de macrófagos: M1 (ativação característica de macrófagos) ou M2 (ativação alternativa de macrófagos). Acredita-se que macrófagos M2 estariam envolvidos com a produção de citocinas, quimiocinas e outras moléculas - incluindo IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α (Fator de Necrose Tumoral), M-CSF (Fator Estimulador de Colônias de Macrófagos), MIP-1, IL-18, IL-10, TGF, CCL-18, quitotriosidase, CD14s, sendo responsáveis por reações “pseudo-inflamatórias” da doença[5-7]. Os macrófagos ingurgitados de gorduras, caracterizados por citoplasmas fibrilares, com aparência de “papel amassado”, e núcleos localizados excentricamente, que reagem positivamente ao PAS (periodic acid-Schiff), são denominados de “Células de Gaucher”(CG).[8]

Mais de 300 mutações causadoras da DG e a combinação delas em ambos os alelos podem determinar as manifestações fenotípicas: tipo 1 não-neuronopática (94%) (DG1, MIM 230800), tipo 2 neuronopática aguda (DG2, MIM 230900) ou tipo 3 neuronopática subaguda (DG3, MIM 231000)[9,10].

A raridade da doença e a heterogeneidade das manifestações clínicas dificultam o diagnóstico precoce da DG[11]. DG1 é caracterizada por hepatoesplenomegalia, anemia e trombocitopenia, doença pulmonar, presença de evidência clínica ou radiográfica da doença óssea, e ausência de doença do sistema nervoso central primário (Figura 1)[12].
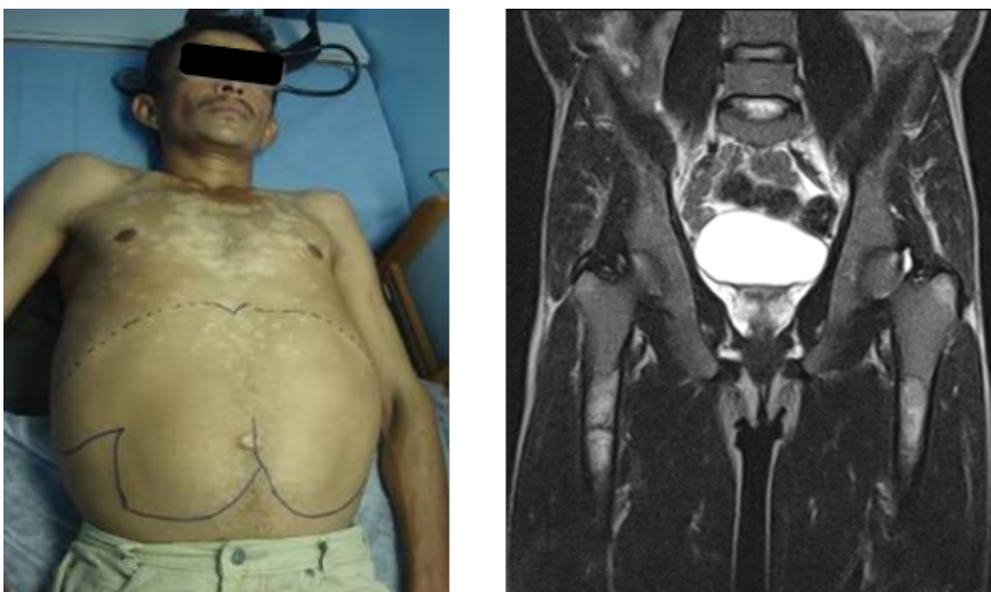
Figura 1. Paciente da doença de Gaucher com acentuada hepatoesplenomegalia e comprometimento ósseo observado na imagem de ressonância magnética dos fêmures.

A DG2 (<5% dos casos) tem início antes da idade de dois anos, com desenvolvimento psicomotor limitado, curso rápido e progressivo que levam ao óbito entre 2 a 4 anos[12]. Os pacientes apresentam severo comprometimento neurológico que consiste em rigidez do pescoço e tronco (opistótono), sinais bulbares (particularmente graves distúrbios da deglutição) e paralisia oculomotora (ou estrabismo fixo bilateral). Estes sinais podem estar associados ao trismo e à hipertonia com rigidez piramidal e possivelmente extrapiramidal[7]

A forma DG3, também chamada de GD neurológica juvenil ou subaguda, corresponde somente a 5% dos casos de DG, embora possa atingir até 33% em alguns grupos de pacientes estudados[13]. Em geral, esses pacientes exibem as manifestações viscerais descritas na DG1 que são associadas ao envolvimento neurológico oculomotor que aparece, na maioria dos casos, antes 20 anos de idade. Alguns pacientes apresentam comprometimento sistêmico moderado com oftalmoplegia horizontal como único sintoma neurológico, enquanto outros apresentam formas mais graves, com diversos sinais neurológicos, incluindo epilepsia mioclônica progressiva (16% dos pacientes), ataxia cerebelar ou espasticidade (20% a 50% dos pacientes) e demência em alguns casos.[14,15]

MANIFESTAÇÕES OFTALMOLÓGICAS

As alterações oftalmológicas na DG podem se manifestar no segmento anterior e posterior além de afetar, em alguns casos, os movimentos oculares em decorrencia das alterações neurológicas envolvidas.[16-18]

ALTERAÇÕES NO SEGMENTO ANTERIOR DO OLHO

Gaucher em 1882 descreveu pela primeira vez uma patologia que cursava com aumento do baço associado a icterícia e conjuntiva amarelada. Na doença, segundo McNee (1937) “os olhos mostram um fenômeno tão constante a ponto de ser patognomônico: um espessamento ou pinguécula em forma de cunha amarelo acastanhado, primeiramente nasal e depois temporal”[19]. A biópsia das pinguéculas mostraram um citoplasma degenerado, espumoso, sem partículas de gordura semelhante àquela observada nas células do baço em casos de DG.[19] Em estudos histopatológicos recentes encontraram elastose nas pingueculas.[20]

As manifestações oculares na DG1 incluem depósitos brancos dispersos no endotélio da córnea, ângulo da câmara anterior, corpo ciliar e margem da pupila. O comprometimento da córnea na DG é variável e correlaciona-se com o tipo de mutação.[21] Na biomicroscopia foi observada opacidade córnea bilateral em três níveis. Nestes eram evidentes áreas dispersas de opacidade subepitelial, o estroma com áreas focais de espessamento e opacidades, maior no terço posterior. A arquitetura do estroma corneano anterior se mostra distorcido com ceratócitos intercalados com múltiplos pontos brancos pequenos devido à extensa vacuolização citoplasmática. O estroma profundo apresenta-se de aparência espiculada. Presume-se que as opacidades da córnea resultem do acúmulo de GlcCer em ceratócitos. A contagem endotelial pode ser mais baixa do que a esperada para a idade.[22]

ALTERAÇÕES NO SEGMENTO POSTERIOR DO OLHO

As anormalidades do fundo de olho incluem lesões pigmentadas perimaculares em formato de anel, lesões retinianas brancas, típicas, que ocorrem devido ao acúmulo pré-retiniano de glicolipídeo, atrofia macular, hemorragias retinianas e edema por aumento da permeabilidade vascular retiniana.[21,23]

As opacidades vítreas nos pacientes com DG são as manifestações mais comuns, presente em 3% dos casos em uma série de pacientes acompanhados.[24] Foi descrito que nestes pacientes este achado é mais frequente após de esplenectomia devido a maior circulação de glicosilceramida.[25] Takehisa et al realizaram avaliação de esfingolipídios de um paciente com DG encontraram o acúmulo de monohexosideo de ceramida no humor vítreo, usando cromatografia.[26]

Shrier et al descreveram uma tortuosidade vascular com um padrão espiral semelhante ao da doença de Fabry, bem como a presença de membrana epirretiniana. Também relata a presença de CG na cavidade vítrea juntamente com grandes quantidades de GlcCer.[25]

A fisiopatologia das CG localizadas na retina permanece obscura, mas o acúmulo de níveis mais altos de GlcCer circulante em locais sistêmicos incomuns tem sido sugerido como a causa dessas alterações. A deposição de GlcCer na retina é um produto final da quebra da mielina, leucócitos, glóbulos vermelhos e células endoteliais. As células que absorvem esse substrato na retina são células gliais: células de Muller, astroglia e, principalmente, microglia.[27,28] Porém não é claramente entendido se o acúmulo de GlcCer produz alterações funcionais na retina em pacientes que ainda são visualmente assintomáticos. O comprometimento da função visual e a progressão do envolvimento retiniano, apesar da terapia de reposição enzimática, têm sido descritos.[27]

Seidova et al descreveram lesões pré-retinianas e anormalidades subclínicas no eletrorrenitograma (ERG), que foi atribuído ao acúmulo de lipídeos de armazenamento nas células gliais.[27] A associação da DG com retinose pigmentar também foi proposta, pois, em decorrencia da doença hepatica, haveria a deficiência de vitamina A.[29]

Há relatos de casos em pacientes com DG3 apresentando de acúmulos brancos peripapilares e perivascular no polo posterior do olho que no tomografia de corência optica (OCT) foram descritas como lesões hiporreflectivas pré-retinianas na interface vitreorretiniana associada a descolamentos localizados do vítreo posterior (figura 2)[30,31].

Wang et al descreveram também lesão branco-amarelada na mácula em ambos os olhos e na angiografia com fluoresceína relataram alterações do epitélio pigmentar da retina na mácula do olho direito e áreas irregulares de hiperfluorescência ao nível do epitélio pigmentar da retina na mácula do olho esquerdo. Os vasos da retina mostraram vazamento de contraste, especialmente na área peripapilar.[21]

A oclusão de ramo da artéria central retiniana foi descrita em um paciente com DG complicada, levantando a hipótese de que microtrombos podem fazer parte da etiologia da obstrução desse vaso.[32] Descolamento de retina tracional, também foram relatadas em pacientes com DG.[33]
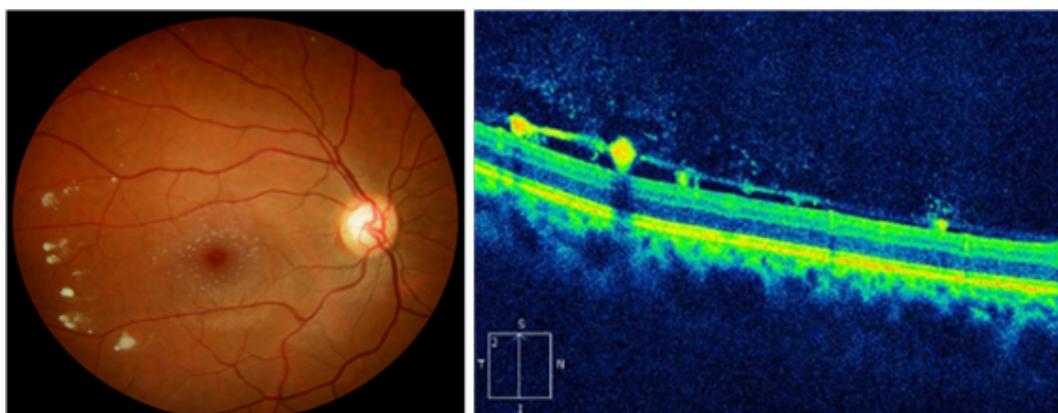
Figura 2. Retinografia apresentando acumulos de lipideos na região periferica da retina e em região perimacular. Na imagem do OCT dos acumulos periféricos foi evidenciado as lesões situadas entre a retina e o vítreo.

UVEÍTE

Uveíte é outra alteração descrita na DG. Sugere-se que o acúmulo de GlcCer esteja envolvido em algumas formas de uveíte. A avaliação dos esfingolípides encontrados no vítreo de um paciente com DG mostrou um acúmulo de Glccer seguida por infiltração de monócitos e macrófagos.[34] Também já foram descritas CG encontradas na coróide de pacientes portadores da doença.[23]

Em um estudo, 2 pacientes (0,4%) de 527 pacientes com DG1, a presença de uveíte foi descrita. Uma delas apresentou panuveíte bilateral assimétrica, com precipitados ceráticos e vitreíte.[35] A uveíte crônica intermediária com snowballs residuais, foi relatada anteriormente em pacientes com DG onde a maioria dos casos apresentam melhora com a terapia de reposição enzimática.[36] Altoon et al descreveram dois relatos de casos de pacientes portadores de uveítes que apresentaram curso clínico e desfechos diferentes um do outro. Embora um paciente tenha melhorado, a uveíte crônica persistiu no paciente mais idoso, apesar do tratamento com terapia de reposição enzimática.[35]

Importante destacar a associação entre uveítes crônicas resistentes ao tratamento clínico e linfoma, Síndromes Mascaradas. Há relatos de incidência aumentada de tumores de células B e de células T, como mieloma múltiplo e leucemia linfocítica crônica em pacientes com DG. Portanto, deve-se excluir malignidade diante dos casos de uveíte crônica resistente ao tratamento.[35]

DIMINUIÇÃO DA CAMADA DE FIBRAS NERVOSAS DA RETINA (CFNR)

O aumento das escavações e a diminuição da CFNR sugestivos de neuropatia glaucomatosa, não são um achado comum em pacientes portadores da DG. Alguns autores justificam que a diminuição da camada de fibras nervosas seja decorrente da perda da atividade enzimática da beta-glucosidase ácida associado ao estresse oxidativo e à disfunção mitocondrial.[37] Matos et al descreveram um caso de DG3 que cursou com suspeita de glaucoma e densa diminuição da CFNR (figura 3).[31]
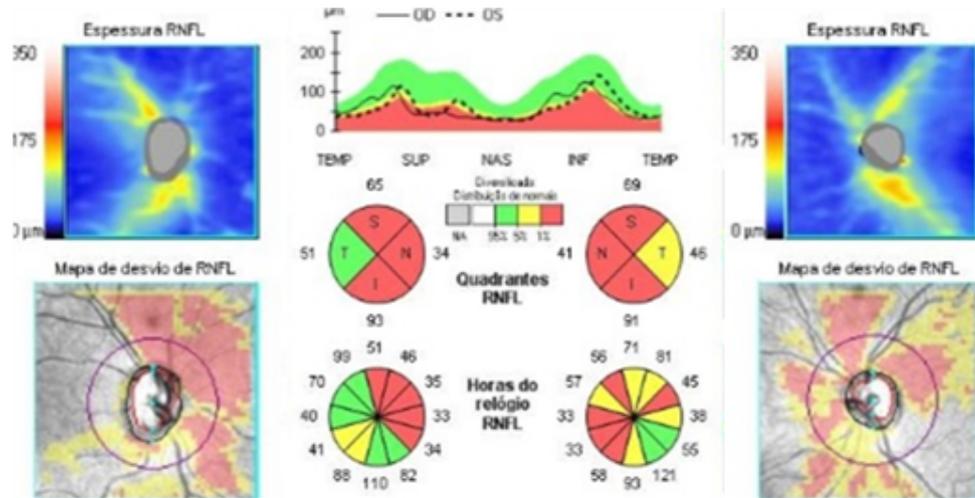
Figura 3. A análise da camada de fibras nervosas no OCT mostrou intensa diminuição na DG3, levando à suspeita de neuropatia glaucomatosa.

MOVIMENTOS OCULARES

O exame detalhado dos movimentos oculares, é imprescindível na investigação clínica, além de ser útil para auxiliar na elucidação diagnóstica e no direcionamento da classificação dos subtipos clínicos da DG em relação ao acometimento neurológico.[38]

Nas formas clínicas DG2 e DG3 (neuronopáticas), foram sido descritas alterações oculomotoras tais como: as falha ou lentificacação dos movimentos sacadicos horizontais e inferior, um reflexo oculovestibular anormal e alteração do nistagmo optocinético.[39,40]

A alteração oculomotora mais frequente na DG3 é a disfunção precoce do controle motor supranuclear, desencadeando uma deficiência dos movimentos sacádicos. Também chamados como “apraxia ocular motora”, “apraxia motora ocular congênita”, “paralisia supranuclear do olhar,” “paralisia do olhar” e “looping”[41]. Os movimentos sacádicos deficientes podem vir acompanhados pelo movimento de cabeça, nos quais a criança tenta compensar movendo o olhar com um impulso de cabeça. Em crianças mais velhas, a posição de cabeça, muitas vezes, é substituída por uma estratégia de piscada cinéticas.

Os déficits de motilidade ocular vistos em alguns pacientes também podem estar relacionados a um pulso anormal de inervação para os músculos retos laterais, que não são capazes de abduzir os olhos devido à disfunção do abducente.[42] Crianças com DG3 apresentaram limitação de abdução, apraxia oculomotora e esotropia. Portanto, em pacientes com esses sinais, a DG devará estar entre as hipóteses diagnósticas.[43]

Apesar esotropia poder estar presente na DG, a possibilidade que isso possa refletir uma leve paralisia do abducente não pode ser ignorada. Então recomenda-se que pacientes com DG e esotropia devam ser cuidadosamente examinados para outras anormalidades de movimento ocular antes da cirurgia.[6,18]

A topografia das lesões causadoras de anormalidades do movimento ocular é incerta, mas acredita-se que sejam relacionadas a lesões em vários locais, incluindo o tronco cerebral, o cerebelo, os gânglios da base e o neocortex.[41]

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da DG é feito pela avaliação da atividade enzimática da GCase em leucócitos de sangue periférico ou por cultura de fibroblastos com base na biópsia de pele ou pela análise molecular das mutações. A atividade enzimática residual é geralmente de aproximadamente 10% a 15% do valor normal.[7] O diagnóstico molecular pode ser feito pelo sequenciamento do gene GBA. O gene que codifica a GCase (GBA1) está localizado no braço longo do cromossomo 1 (1q21) e contém 11 éxons. A presença de um pseudogene altamente homólogo (GBAP) no mesmo local (16 kb a jusante) é responsável por eventos de recombinação entre GBAP e GBA1 (por exemplo, RecNcilallele)[44].

O diagnóstico das manifestações oftalmológicas são realizadas basicamente pela avaliação da movimentação ocular e da acuidade visual, da avaliação biomicroscópica do segmento anterior e da completa avaliação do fundo de olho do paciente, podendo ser usado a angiografia fluoresceinica[21] e análise da CFNR pelo OCT.[31]

TRATAMENTO

Duas estratégias diferentes de tratamento para DG estão disponíveis atualmente: terapia de reposição enzimática (TRE), feita por via endovenosa, e terapia de redução do substrato (TRS), usada por via oral[45].

Dentre os medicamentos usados como TRE está a Imiglucerase (Cerezyme®, Sanofi-Genzyme, autorizada em 1996) que é produzida a partir de células de ovário de hamster chinês. Outras enzimas recombinantes foram desenvolvidas posteriormente: Velaglucerase (Vpriv®, Shire, autorizada em 2010) produzida usando fibroblastos humanos e Taliglucerase alfa (Elelyso®, Pfizer, autorizada em 2011) produzida utilizando células de cenoura[45].

O objetivo da outra estratégia de terapia (TRS) é reduzir a produção do GlcCer celular (substrato). Miglustat (Zavesca®, Actelion, autorizado em 2002) é um inibidor da GlcCer sintase, reduz a biossíntese de GlcCer em CG. Embora possa atravessar a barreira hematoencefálica, o Miglustat não teve efeito significativo sobre os sintomas neurológicos dos pacientes com DG3.[7] Outro inibidor de substrato é Eliglustat (Cerdelga®, Sanofi-Genzyme, autorizado em 2015) que não atravessa eficazmente a barreira hematoencefálica, sendo indicado apenas para DG1[46].

O tratamento das manifestações oculares é contraditório e não existe uma comprovação da eficácia, mas há relato de melhora dos movimentos oculares com uso de miglustat (droga que reduz a síntese de GlcCer) após dois anos de tratamento.[40] Alterações no segmento posterior geralmente não melhoram com uso de medicações de reposição enzimática, por incapacidade de atravessar barreira hematorretiniana.[21] Alguns autores relatam sucesso na vitrectomia e peeling de membrana epiretiniana em pacientes com DG3 que obtiveram melhora da acuidade visual.[25,47]

CONCLUSÕES E DESAFIOS

Os avanços no entendimento das manifestações clínicas da DG são inquestionáveis, entretanto, a heterogeneidade fenotípica na DG para o mesmo gene, o comprometimento diferenciado de órgãos e completo envolvimento dos macrófagos na fisiopatologia da doença ainda precisam ser clareados.

O alto custo do tratamento da DG e carência de estudos comparativos entre as diversas estratégias de tratamento desafiam os pesquisadores. Biomarcadores capazes de monitorar eficazmente o diagnóstico e o tratamento da DG estão entre os objetivos de vários estudos em andamento.

As manifestações neurológicas e oftalmológicas são de difícil tratamento e a busca de medicamentos capazes de controlar com eficácia esses sintomas nos pacientes da DG3 ainda estão por vir.

Por fim, a cada dia se descobrem associações da DG com outras patologias. Em nossa revisão levantamos a diversidade de achados oculares e a importância de um exame oftalmológico detalhado.

REFERÊNCIAS

1. Ginns EI, Choudary PV, Tsuji S, Martin B, Stubblefield B, Sawyer J, et al. Gene mapping and leader polypeptide sequence of human glucocerebrosidase: implications for Gaucher disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 1985;82(20):7101-5.
2. Hruska KS, LaMarca ME, Scott CR, Sidransky E. Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). Hum Mutat. 2008;29(5):567-83.
3. Nalysnyk L, Rotella P, Simeone JC, Hamed A, Weinreb N. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. Hematology. 2017;22(2):65-73.
4. Chaves RG, Pereira Lda V, de Araújo FT, Rozenberg R, Carvalho MD, Coelho JC, et al. Consanguinity and founder effect for Gaucher disease mutation G377S in a population from Tabuleiro do Norte, Northeastern Brazil. Clin Genet. 2015;88(4):391-5.
5. Allen MJ, Myer BJ, Khokher AM, Rushton N, Cox TM. Pro-inflammatory cytokines and the pathogenesis of Gaucher's disease: increased release of interleukin-6 and interleukin-10. QJM. 1997;90(1):19-25.
6. van Breemen MJ, de Fost M, Voerman JS, Laman JD, Boot RG, Maas M, et al. Increased plasma macrophage inflammatory protein (MIP)-1alpha and MIP-1beta levels in type 1 Gaucher disease. Biochim Biophys Acta. 2007;1772(7):788-96.
7. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. Int J Mol Sci. 2017;18(2):pii: E441.
8. Dunn P, Kuo MC, Sun CF. Pseudo-Gaucher cells in mycobacterial infection: a report of two cases. J Clin Pathol. 2005;58(10):1113-4.
9. Giraldo P, Alfonso P, Irún P, Gort L, Chabás A, Vilageliu L, et al. Mapping the genetic and clinical characteristics of Gaucher disease in the Iberian Peninsula. Orphanet J Rare Dis. 201 Orphanet J Rare Dis. 2012;7:17.
10. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. Arch Intern Med. 2000;160(18):2835-43.
11. Mistry PK, Sadan S, Yang R, Yee J, Yang M. Consequences of diagnostic delays in type 1 Gaucher disease: the need for greater awareness among hematologists-oncologists and an opportunity for early diagnosis and intervention. Am J Hematol. 2007;82(8):697-701.
12. Pastores GM, Hughes DA. Gaucher Disease. GeneReviews®. Seattle: University of Washington; 1993.

13. Tajima A, Yokoi T, Ariga M, Ito T, Kaneshiro E, Eto Y, et al. Clinical and genetic study of Japanese patients with type 3 Gaucher disease. Mol Genet Metab. 2009;97(4):272-7.
14. Kraoua I, Sedel F, Caillaud C, Froissart R, Stirnemann J, Chaurand G, et al. A French experience of type 3 Gaucher disease: Phenotypic diversity and neurological outcome of 10 patients. Brain Dev. 2011;33(2):131-9.
15. Tylki-Szymańska A, Vellodi A, El-Beshlawy A, Cole JA, Kolodny E. Neuronopathic Gaucher disease: demographic and clinical features of 131 patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Neurological Outcomes Subregistry. J Inherit Metab Dis. 2010;33(4):339-46.
16. Mejía-Turizo JC, Rojas-Múnera S, Orrego-Betancur SR, Franco-Echeverri CM, Arango-Simoni K. Manifestaciones oculares de la enfermedad de Gaucher: presentación de un caso y revisión del tema. Iatreia. 2017;30(3):297-308.
17. Biswas J, Nandi K, Sridharan S, Ranjan P. Ocular manifestation of storage diseases. Curr Opin Ophthalmol. 2008;19(6):507-11.
18. Guemes A, Kosmorsky GS, Moodie DS, Clark B, Meisler D, Traboulsi EI. Corneal opacities in Gaucher disease. Am J Ophthalmol. 1998;126(6):833-5.
19. East T, Savin LH. A case of gaucher's disease with biopsy of the typical pingueculae. Br J Ophthalmol. 1940;24(12):611-3.
20. Chu FC, Rodrigues MM, Cogan DG, Barranger JA. The pathology of pingueculae in Gaucher's disease. Ophthalmic Paediatr Genet. 1984;4(1):7-11.
21. Wang TJ, Chen MS, Shih YF, Hwu WL, Lai MY. Fundus abnormalities in a patient with type I Gaucher's disease with 12-year follow-up. Am J Ophthalmol. 2005;139(2):359-62.
22. Geens S, Kestelyn P, Claerhout I. Corneal manifestations and in vivo confocal microscopy of Gaucher disease. Cornea. 2013;32(7):e169-72.
23. Petrohelos M, Tricoulis D, Kotsiras I, Vouzoukos A. Ocular manifestations of Gaucher's disease. Am J Ophthalmol. 1975;80(6):1006-10.
24. Hsing YE, Foster A. Preretinal and posterior vitreous deposits in Gaucher disease. JAMA Ophthalmol. 2014;132(8):992.
25. Shrier EM, Barr CC, Grabowski GA. Vitreous opacities and retinal vascular abnormalities in Gaucher disease. Arch Ophthalmol. 2004;122(9):1395-8.
26. Fujiwaki T, Yamaguchi S, Tasaka M, Takayanagi M, Isobe M, Taketomi T. Evaluation of sphingolipids in vitreous bodies from a patient with Gaucher disease, using delayed extraction matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2004;806(1):47-51.
27. Seidova SF, Kotliar K, Foerger F, Klopfer M, Lanzl I. Functional retinal changes in Gaucher disease. Doc Ophthalmol. 2009;118(2):151-4.
28. Coussa RG, Roos JC, Aroichane M, Miron MC, Ospina LH. Progression of retinal changes in Gaucher disease: a case report. Eye (Lond). 2013;27(11):1331-3.
29. Charters AD. Retinitis pigmentosa and Gaucher's disease. Br J Ophthalmol. 1957;41(1):54-9.
30. Sheck LH, Wilson CJ, Vincent AL. Analysis of the pre-retinal opacities in Gaucher Disease using spectral domain optical coherent tomography. Ophthalmic Genet. 2012;33(4):253-6.
31. Matos AG, Gurgel VP, Gonçalves MC. Ophthalmologic fndings in Gaucher's disease type III: case report. Rev Bras Oftalmol. 2017;76(6):316-8.
32. Bruscolini A, Pirraglia MP, Restivo L, Spinucci G, Abbouda A. A branch retinal artery occlusion in a patient with Gaucher disease. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2012;250(3):441-4.
33. Watanabe A, Gekka T, Arai K, Tsuneoka H. A case of traction retinal detachment in a patient with Gaucher disease. Ophthalmic Genet. 2017;38(3):273-6.
34. Chen H, Chan AY, Stone DU, Mandal NA. Beyond the cherry-red spot: Ocular manifestations of sphingolipid-mediated neurodegenerative and inflammatory disorders. Surv Ophthalmol. 2014;59(1):64-76.
35. Dweck A, Rozenman J, Ronen S, Zimran A, Elstein D. Uveitis in Gaucher disease. Am J Ophthalmol. 2005;140(1):146-7.
36. vom Dahl S, Niederau C, Häussinger D. Loss of vision in Gaucher's disease and its reversal by enzyme-replacement therapy. N Engl J Med. 1998;338(20):1471-2.
37. McNeill A, Roberti G, Lascaratos G, Hughes D, Mehta A, Garway-Heath DF, et al. Retinal thinning in Gaucher disease patients and carriers: results of a pilot study. Mol Genet Metab. 2013;109(2):221-3.
38. Cassidy L, Taylor D, Harris C. Abnormal supranuclear eye movements in the child: a practical guide to examination and interpretation. Surv Ophthalmol. 2000;44(6):479-506.
39. Tsai LP, Sue WC, Hwu WL, Lin KH, Wang TR. Oculomotor apraxia in a case of Gaucher's disease with homozygous T1448C mutation. Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi. 1996;37(1):52-5.
40. Accardo A, Pensiero S, Ciana G, Parentin F, Bembi B. Eye movement impairment recovery in a Gaucher patient treated with miglustat. Neurol Res Int. 2010;2010:358534.
41. Harris CM, Taylor DS, Vellodi A. Ocular motor abnormalities in Gaucher disease. Neuropediatrics. 1999;30(6):289-93.
42. Bremova-Ertl T, Schiffmann R, Patterson MC, Belmatoug N, Billette de Villemeur T, Bardins S, et al. Oculomotor and Vestibular Findings in Gaucher Disease Type 3 and Their Correlation with Neurological Findings. Front Neurol. 2018;8:711.
43. Lee S, Kim HJ, Jeong SY, Hwang JM. Ocular Abnormality of Korean Patients with Molecular Genetically Confirmed Gaucher Disease. J Korean Ophthalmol Soc. 2013;54(1):131-5.
44. Busarla SV, Sadruddin FA, Sohani AR. Pseudo-Gaucher cells in disseminated mycobacterial infection. Am J Hematol. 2013;88(2):155.
45. Zimran A, Szer J. Recent advances and future challenges in Gaucher disease. Blood Cells Mol Dis. 2018;68:9-13.
46. Stone WL, Master SR. Gaucher Disease. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2018.
47. Rapizzi E, Vannozzi L, Borgioli V, Giansanti F, Murro V, Sodi A, et al. Vitrectomy for vitreous opacities and macular pucker in Gaucher disease. Eur J Ophthalmol. 2011;21(3):340-2.